

# Aldersbetinget variasjon i serumkonsentrasjon av venlafaksin og escitalopram i relasjon til CYP-fenotype



Hanne Lewis Moe

Masteroppgave i farmakologi  
ved Farmasøytisk institutt,  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2012

# **Aldersbetinget variasjon i serumkonsentrasjon av venlafaksin og escitalopram i relasjon til CYP-fenotype**

Masteroppgave i farmakologi for graden *Master i farmasi* ved

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt,

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet,

Universitetet i Oslo

Oppgaven ble utført ved Senter for Psykofarmakologi,

Diakonhjemmet Sykehus, Oslo



Veiledere:

Professor Espen Molden

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap,  
Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Cand. pharm. Ragnhild Birkeland Waade

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

Hanne Lewis Moe

Mai 2012

© Hanne Lewis Moe

2012

Aldersbetinget variasjon i serumkonsentrasjon av venlafaksin og escitalopram i relasjon til  
CYP-fenotype

Hanne Lewis Moe

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Forord

Først og fremst vil jeg takke veilederne mine, Ragnhild Birkeland Waade og Espen Molden. Takk for god hjelp og oppfølging gjennom arbeidet med oppgaven, for faglige diskusjoner og for all motivasjon. Det har vært et svært lærerikt år for meg!

Takk til alle ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus for interesse og konstruktive tilbakemeldinger. Jeg har satt stor pris på å bli tatt så godt i mot hos dere.

Til slutt vil jeg takke familie og venner, samt rette en spesiell takk til Karl-Magnus både for korrekturlesing, og for uvurderlig støtte, tålmodighet og forståelse underveis i skriveprosessen.

14. mai 2012

Hanne L. Moe

# Forkortelser

C:D-ratio – serumkonsentrasjon/dose

CNS - sentralnervesystemet

Css – likevektsskonsentrasjon (eng. steady state)

CYP – cytokrom P450

DCIT - desmetylescitalopram

def – variantallel med påviste mutasjoner som koder for defekt (fraværende) enzymaktivitet

EM – rask omsetter (eng. extensive metabolizer)

ESCIT – escitalopram

HEM – heterozygot rask omsetter (eng. heterozygous extensive metabolizer)

LLOQ – nedre kvantifiseringsgrense

NDV – N-desmetylvenlafaksin

ODV – O-desmetylvenlafaksin

PM – langsom omsetter (eng. poor metabolizer)

QTc – korrigert QT-intervall (tidsintervall mellom Q-takk og slutten av T-bølgen i et EKG)

SFP – Senter for Psykofarmakologi

SNRI – selektive serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere

SSRI – selektive serotonin reopptakshemmere

SUMV – sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin

TCA – trisykliske antidepressiva

UM – ultrarask omsetter (eng. ultrarapid metabolizer)

VEN - venlafaksin

# Sammendrag

**Bakgrunn:** Tidligere studier har vist at både alder og genetisk betinget variasjon i CYP-mediert metabolisme er av betydning for individuell variasjon i serumkonsentrasjon av de antidepressive legemidlene escitalopram og venlafaksin. Hensikten med denne masteroppgaven var å studere aldersrelatert variasjon i serumkonsentrasjon av escitalopram og venlafaksin innen ulike fenotype-subgrupper av henholdsvis CYP2C19 og CYP2D6.

**Metode:** Serumkonsentrasjonsmålinger samt *CYP2C19*- og *CYP2D6*-genotype for pasienter behandlet med escitalopram eller venlafaksin ble hentet ut fra en legemiddelmonitorerings-database og stratifisert i undergrupper etter fenotype (*EM: fravær av defekte alleler, HEM: tilstedeværelse av ett defekt allel, PM: to defekte alleler*) og alder (<40 år, 40-65 år, ≥65 år). Dosejusterte serumkonsentrasjoner (C:D-ratio, nM/mg/dag) og absolutte serumkonsentrasjoner (nmol/L) av venlafaksin (VEN), escitalopram (ESCIT) og respektive metabolitter ble sammenlignet mellom aldersgruppene innen de ulike fenotypesubgruppene ved en lineær mixed model-analyse. Prøver fra pasienter i aldersgruppene 40-65 år og ≥65 år utgjorde testgruppene, mens <40 år utgjorde kontrollgruppen.

**Resultater:** For venlafaksin ( $n=464$ ) ble det for eldre ≥65 år vist signifikant høyere C:D-ratio av VEN i PM-gruppen, samt i HEM-gruppen sammenlignet med kontroll (ratio vs <40 år hhv 4,9;  $p<0,001$  og 1,8;  $p=0,001$ ). VEN var også signifikant forhøyet for PM 40-65 år vs <40 år (ratio 2,7;  $p<0,001$ ). Sum av venlafaksin og aktiv metabolitt O-desmetylvenlafaksin (SUMV) var signifikant forhøyet hos ≥65 år i alle fenotypegrupper sammenlignet med kontroll, hvorav størst forskjell fra kontrollgruppen <40 år ble vist for PM ≥65 år (ratio 4,4;  $p<0,001$ ). Det ble observert signifikant høyere absolutte serumkonsentrasjoner av VEN og SUMV for PM 40-65 år og PM ≥65 år enn i kontrollgruppen (ratio vs <40 år 2,4-4,2;  $p<0,02$ ). For escitalopram ( $n=958$ ) ble det vist signifikant forskjell for C:D-ratio for ESCIT samt metabolitt mellom eldre ≥65 år og kontroll i EM og HEM-gruppen (ratio vs <40 år 1,3-1,4;  $p<0,04$ ). Tilsvarende trend ble observert for PM ≥65 år, men ikke vist statistisk signifikant.

**Konklusjon:** Funnene i denne studien indikerer at alderseffekten er genetisk betinget for venlafaksin, men ikke for escitalopram. Den observerte alderseffekten var størst hos eldre CYP2D6 PM, og høyere absolutte serumkonsentrasjoner av venlafaksin i denne gruppen kan tyde på at disse pasientene er spesielt sårbare når det gjelder risiko for overdosering og bivirkninger som følge av behandlingen.

# Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon .....	1
1.1	Individuell variasjon i legemiddelrespons .....	1
1.1.1	Aldersbetinget variasjon.....	2
1.1.2	Genetisk betinget variasjon i CYP-metabolisme .....	5
1.2	Antidepressiva .....	6
1.2.1	Venlafaksin.....	8
1.2.2	Escitalopram.....	9
1.3	Hensikt.....	10
2	Materiale og metode.....	11
2.1	Datamateriale.....	11
2.2	Statistiske analyser og endepunkter.....	12
2.3	Etiske betraktninger .....	14
3	Resultater.....	15
3.1	Inkludert datamateriale .....	15
3.2	Venlafaksin og CYP2D6-fenotype .....	16
3.3	Escitalopram og CYP2C19-fenotype .....	21
4	Diskusjon.....	25
5	Konklusjon .....	29
	Litteraturliste .....	30





# 1 Introduksjon

## 1.1 Individuell variasjon i legemiddelrespons

De siste årene har det vært en betydelig forskningsinnsats for å finne ut hvordan man kan tilpasse en farmakologisk behandling til den enkelte pasient for å sikre best mulig effekt og minst mulig bivirkninger. I studier utført på friske frivillige, der alle får samme dose av et gitt legemiddel, ser man en 5-10 ganger variasjon i serumkonsentrasjon ved likevekt ( $C_{ss}$ ) mellom individene [1, 2]. Hos pasienter kan denne interindividuelle variasjonen være inntil ti ganger så stor, og den samme dosen kan dermed gi hele 50-100 gangers variasjon i  $C_{ss}$  [1, 2]. Dette innebærer at standarddoser av et legemiddel vil kunne gi noen pasienter en legemiddelkonsentrasjon forbundet med optimal respons, mens andre vil kunne oppleve manglende effekt eller bivirkninger som følge av en henholdsvis for lav eller for høy konsentrasjon.

Det er mange ulike faktorer som kan påvirke serumkonsentrasjonen av et legemiddel. Kjønn, alder, livsstil (som kost og røykevaner), andre sykdommer og interaksjoner med andre legemidler eller naturmidler vil alle bidra til variasjon både intra- og interindividuell. I tillegg er det påvist betydelig genetisk variasjon både i enzymer som bryter ned legemidler, i transportproteiner som bidrar til distribusjon og utskillelse av legemidler, og i reseptorer og andre målstrukturer som legemidlene utøver sin effekt på [3].

Når det gjelder genetisk betinget variasjon i legemiddelrespons, er det særlig forskjeller i metabolisme via enzymene i cytokrom P450 (CYP)-systemet som har vært vist å ha potensielt stor betydning for terapeutisk effekt og bivirkninger av aktuelle legemidler [3-5]. Metoder for CYP-genotyping har etter hvert blitt tilgjengelige for bruk i klinisk praksis, og psykiatrien er blant de fagfelt hvor anvendelse av dette hjelpemiddelet har fått størst utbredelse per i dag [6]. Genetisk betinget variabilitet i CYP-metabolisme er imidlertid vist å være av betydning for behandling med legemidler innen flere terapiområder [7]. I følge Johansen et al. vil CYP-genotyping kunne være spesielt indisert innen geriatrien på grunn av utstrakt polyfarmasi og redusert toleranse for legemiddelbivirkninger [6].

### 1.1.1 Aldersbetinget variasjon

Farmakologisk behandling av eldre er forbundet med mange utfordringer. Forekomsten av sykdom øker med økende alder, og eldre over 65 år behandles i snitt med to til fem legemidler samtidig [8], noe som gir økt risiko for interaksjoner. I tillegg til sykdomsrelaterte endringer er økende alder forbundet med endret kroppssammensetning og redusert organfunksjon [8-11]. Disse endringene kan både påvirke farmakokinetiske prosesser og farmakodynamisk respons på en gitt behandling [8-11]. Effekten av legemidler er som regel forsterket hos de eldre [11], og både forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger er betydelig større hos eldre enn hos yngre pasienter [12-14].

I tillegg til konsentrasjon av legemiddel på virkestedet, er effekten av et legemiddel avhengig av antallet reseptorer i målorganet, cellenes evne til å reagere på reseptorokkupasjon (signaltransduksjon), og også eventuelle prosesser som motvirker effekten for å opprettholde en gitt likevekt i målorganet [15]. Aldersrelaterte farmakodynamiske endringer forekommer på reseptornivå i form av at antallet reseptorer kan være nedregulert, samt gjennom en endret reseptorsensitivitet [11]. Dette er godt beskrevet for legemidler som virker på hjerte og blodkar, og for CNS-aktive legemidler [13]. I tillegg til endringer på reseptornivå er en av de grunnleggende farmakodynamiske endringene med økende alder en progressiv reduksjon i homeostatiske mekanismer [11]. Dette betyr at det etter en endring i fysiologisk funksjon, for eksempel som følge av en farmakologisk behandling, vil ta lenger tid å gjenvinne den opprinnelige likevekten. Effekten av legemidlet kan dermed bli forsterket på tross av redusert antall reseptorer og/eller endret reseptorsensitivitet [11].

Farmakokinetiske prosesser deles ofte inn i fire trinn; absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon (ADME). Alder er vist å påvirke alle prosessene, men i varierende grad [8]. Absorpsjon av legemidler fra mage-tarm kanalen kan være noe redusert hos eldre som følge av blant annet nedsatt motilitet og forsinket ventrikkeltømming, men dette er sjelden klinisk relevant [8]. Aldersrelaterte endringer i kroppssammensetning vil derimot kunne påvirke distribusjonen og halveringstiden til flere legemidler, gjennom at mengden kroppsfett øker og den totale mengden kroppsvann blir redusert [8-11]. Generelt svekkes nyrefunksjonen med alder [8-11]. Dette skjer blant annet som følge av at nyrenes størrelse og antall glomeruli reduseres [8], men også som følge av økt sykkelighet i form av for eksempel høyt blodtrykk og hjertesykdom [8].

Før utskillelse omdannes mange legemidler til mer polare metabolitter gjennom CYP-medierte fase I-reaksjoner, og/eller fase II-reaksjoner som glukoronidering, acetylering og sulfatering [8]. Dette skjer hovedsakelig i lever, men legemiddelmetaboliserende enzymer finnes også i en del ekstrahepatiske vev som eksempelvis i tynntarm [4]. Det er vist en betydelig interindividuell variasjon i hepatisk metabolisme hos eldre [10], men hvorvidt alder i seg selv påvirker leverens funksjon i betydelig grad er omdiskutert [8-11]. De best dokumenterte aldersrelaterte endringer i lever er en reduksjon i leverstørrelse ( $\div 20-30\%$ ) og -blodtilførsel ( $\div 20-50\%$ ) [8, 16]. Redusert blodtilførsel kan påvirke biotilgjengeligheten av legemidler som gjennomgår en utstrakt presystemisk metabolisme i lever, samt eliminasjonen av høyekstraksjonslegemidler [8, 9]. Det vil si legemidler hvor leverens blodgjennomstrømming er hastighetsbegrensende for metabolismen. Det har vært rapportert at metabolismekapasiteten i lever synker med økende alder [8-11], og for noen legemidler er det vist at hepatisk eliminasjon kan være redusert med opptil 30 % [8]. I mange tilfeller sees særlig en redusert eliminasjon av legemidler som omdannes gjennom CYP-enzymsystemet [9, 10], mens fase II-reaksjoner ser ut til å være godt bevart hos eldre [8-10, 16].

### **CYP-mediert metabolisme**

Data fra flere studier bekrefter en økt interindividuell variasjon i leverfunksjon hos eldre [9, 10], men det er fortsatt uenighet knyttet til om aktiviteten i legemiddelmetaboliserende enzymer også endres med økende alder. Studiene som foreligger på dette emnet beskrives som forholdsvis små [10], og siden stor genetisk variasjon i enzymaktivitet forekommer i alle aldersgrupper kan det være vanskelig å påvise mer enn generelle trender [17].

Eliminasjon av antipyrin (fenazon) er mye brukt i farmakokinetiske studier av fase-I-metabolisme i lever [8, 16, 18]. Siden stoffet metaboliseres nesten utelukkende av CYP-enzymmer, deriblant CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4 [8, 18], blir antipyrin clearance regnet som en generell leverfunksjonstest [16]. Data fra flere studier viser en redusert eliminasjon av antipyrin hos eldre [12, 18, 19]. Eksempelvis fant Sotaniemi et al. i 1997 en 30 % reduksjon i både totalt CYP-innhold og antipyrin clearance hos pasienter over 70 år sammenlignet med yngre pasienter [18]. Det foreligger likevel også studier som viser en betydelig økning i antipyrin clearance hos eldre [16], og det er vist at konfunderende faktorer som inntak av alkohol, koffein og røykevaner er av større betydning enn alder alene [16].

Studier utført på spesifikke CYP-enzym, fremfor fase-I-metabolisme under ett, gir også motstridende resultater, og aldersrelaterte endringer i aktivitet har blitt beskrevet for noen, men ikke alle CYP-enzym [20]. Flere studier utført på leverbiopsier viser at innhold og aktivitet av ulike CYP-enzym er opprettholdt hos pasienter i alderen 10-85 år [8]. I en studie fra 2004 utført på humane levermikrosomer og –hepatocytter fant Parkinson et al. ingen signifikant endring i CYP-aktivitet som en funksjon av alder [17]. Bebia et al. rapporterer derimot samme år at alder er av betydning for metabolismehastigheten via CYP-enzymene CYP2C19, CYP3A4 og CYP2E1 [21]. Sistnevnte observerte både en økning og reduksjon i metabolismehastighet avhengig av hvilket enzym som ble studert [21]. På bakgrunn av dette ble det foreslått at det kan foreligge selektive reguleringsmekanismer for ulike CYP-enzym, og at disse kan påvirkes ulikt av faktorer som for eksempel alder [21]. I følge en oversiktsartikkel av Cusack (2004) kan det se ut til at alder medfører redusert metabolisme via CYP1A2 og CYP2C19, redusert eller uendret metabolisme via CYP3A4 og CYP2C9, og uendret metabolisme i CYP2D6 [10].

Studier utført på enkeltlegemidler in vivo viser en redusert eliminasjon av noen legemidler hos eldre, mens eliminasjonen av andre legemidler forblir uendret med økende alder [15]. Dette synes uavhengig av hvilke enzym som er involvert i metabolismen av de respektive legemidlene [15], og har av flere blitt tilskrevet forskjeller i ekstraksjonsratio i lever [15, 16]. For legemidler med høy ekstraksjonsratio er metabolismen avhengig av blodtilførsel til det metaboliserende organet. Redusert blodgjennomstrømming til lever hos eldre vil således kunne føre til redusert eliminasjon av høyekstraksjonslegemidler [8, 11]. For lave ekstraksjonslegemidler, hvor metabolismen avhenger av totalt antall metaboliserende enzym fremfor blodgjennomstrømming, vil derimot ikke eliminasjonen påvirkes på samme måte [11, 15].

### 1.1.2 Genetisk betinget variasjon i CYP-metabolisme

Det er i dag kjent at genetisk variasjon i legemiddelmetaboliserende enzymer kan påvirke resultatet av en behandling i betydelig grad. Individuell variabilitet i gener som koder for legemiddeltransportører eller reseptorer forekommer også, men av disse er det foreløpig færre som er vist å være klinisk relevante [7]. Enzymer i cytokrom P450-familien er ansvarlige for omtrent 80 % av all fase-I-metabolisme [7], noe som gjør CYP-farmakogenetikk til et viktig felt innen legemiddelbehandling i klinisk praksis [7].

Det finnes mer enn 50 ulike CYP-enzymmer [5], hvorav de viktigste for metabolismen av legemidler er CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 [4, 22]. Aktiviteten til disse enzymene varierer mye mellom ulike individer, og det er ikke uvanlig med en 10-20 gangers variasjon [4, 22]. Miljøfaktorer som kosthold, røykevaner og interaksjoner kan påvirke enzymaktiviteten [4]. Dette gjelder særlig for CYP3A4 og CYP1A2 [4], mens for CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 er variabiliteten i metabolismehastighet i stor grad genetisk bestemt [4]. For de sistnevnte varierer enzymaktiviteten dermed sterkt fra person til person avhengig av hvilken genotype som uttrykkes, og det anslås at den genetiske variabiliteten i CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19 påvirker 20-25 % av behandlinger med legemidler i så stor grad at det har betydning for utfallet av behandlingen [7].

Ulik enzymaktivitet gir grunnlag for å dele befolkningen inn i fenotypekategorier avhengig av hvilken genotype de har. Langsomme omsettere (eng. *poor metabolizers*, PM) har inaktiverende mutasjoner i begge alleler, heterozygot raske omsettere (eng. *heterozygous extensive metabolizers*, HEM) har en mutasjon som koder for fraværende enzymaktivitet i ett allel, mens raske omsettere (eng. *extensive metabolizers*, EM) ikke har påvist defekte alleler. EM regnes som normaltilstanden [22]. Ulike alleler angis ved en stjerne og et tall, for eksempel *CYP2D6 \*1*, hvor *\*1* angir et ikke-mutert allel (antatt villtype) [23]. Muterte alleler (variantalleler) betegnes med *\*2* og oppover, avhengig av hvilke som ble beskrevet først [23].

#### CYP2D6

CYP2D6 er involvert i metabolismen av et stort antall legemidler, og regnes som det viktigste genetisk polymorfe enzymet i denne sammenheng [7]. Enzymet induseres ikke av miljøfaktorer, og genetisk variasjon bidrar dermed betydelig til den interindividuelle variasjonen i aktivitet i dette enzymet [7]. Per i dag er det beskrevet over 130 ulike

variantalleler av *CYP2D6*-genet [23], og disse deles inn i kategorier etter om de gir fraværende, redusert, normal eller økt enzymaktivitet [7]. Kombinasjonen av to alleler som koder for fraværende (defekt) enzymaktivitet resulterer i en PM-fenotype, mens tilstedeværelse av kun ett defekt allel gir en HEM-fenotype. I tillegg kan det forekomme en oppkopiering (duplisering) av *CYP2D6*-genet ( $*X/*X \times N$ ), og det fenotypiske utfallet er da avhengig av hvilke alleler som er oppkopiert. Ved oppkopiering av aktive alleler er resultatet en fenotypisk ultrarask omsetter, UM.

## **CYP2C19**

Polymorfisme i *CYP2C19*-genet er vist å påvirke metabolismen av flere legemidler, inkludert protonpumpehemmere og antidepressiva [7]. Ved farmakogenetiske analyser av *CYP2C19* undersøkes det for fire mutasjoner; \*2, \*3, \*4 og \*17. Tre av disse mutasjonene, \*2, \*3 og \*4, fører til fullstendig tap av *CYP2C19*-enzymaktivitet [23], mens \*17-mutasjonen fører til 30-50 % økning av *CYP2C19*-enzymaktivitet i forhold til et normalt allel [24]. Tilstedeværelse av to defekte alleler resulterer i en PM-fenotype, mens genotypen \*17/\*17 ofte betegnes som ultrarask omsetter (UM). I farmakokinetiske studier med aktuelle substrater har imidlertid \*17-mutasjonen vist seg å ha begrenset betydning for serumkonsentrasjon [25, 26].

## **1.2 Antidepressiva**

Behandling med antidepressiva er indisert ved moderate til alvorlige depresjoner, og ved milde depresjoner dersom andre tiltak som rådgiving og psykologiske intervensjoner ikke gir tilstrekkelig symptombedring [27]. I tillegg benyttes legemidler i klassen antidepressiva ved andre lidelser som sosial fobi, panikklidelse, tvangslidelser (OCD) og ulike former for angst. I 2011 fikk over 300 000 personer i Norge forskrevet et antidepressivt legemiddel, og av disse utgjorde eldre fra 60 år og oppover 39 % [28]. Flere studier viser en høy (og økende) forekomst av depresjon med økende alder [29-31], noe som også bekreftes i den norske HUNT-studien. Her ble depresjonsskår hos pasienter i ulike aldersgrupper sammenlignet for to ulike måletidspunkter med 11 års mellomrom (1995-97 til 2006-08). Forekomsten av depresjon ble vist å øke signifikant hos eldre over 76 år, og størst økning (9,6 %) fant man blant de eldste deltakerne (86-90 år) [32]. Antall nye tilfeller av depresjon økte også med økende alder [32]. I tillegg så man at bedringsraten fra første måling til

oppfølgingstidspunktet gikk ned med økende alder [32], noe som bekrefter tidligere funn av at eldre har høyere risiko for tilbakevendende depressive episoder [33].

Som nevnt under avsnitt 1.1.1 fører økende alder med seg endringer i farmakodynamiske forhold. I sentralnervesystemet nedreguleres antall dopamin D<sub>2</sub>- og kolinerge reseptorer og -neuroner hos eldre [11, 15]. Det er også vist at hjernens vekt og mengden grå substans reduseres med økende alder [11]. Disse endringene er med på å gjøre sentralnervesystemet til et spesielt sårbart legemiddelmål hos eldre [11], og flere sentralt virkende legemidler frarådes derfor brukt hos denne pasientgruppen [11]. Blant annet er eldre særlig utsatt for antikolinerge bivirkninger som agitasjon, forvirring (delir), svekket oppmerksomhet og hukommelse [11]. Disse bivirkningene sees ofte ved bruk av trisykliske antidepressiva (TCA) [11]. Antidepressiva i klassen selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) har liten antikolinerg effekt og anbefales som førstevalg ved behandling av depresjon hos eldre pasienter [11].

Til tross for utstrakt bruk av antidepressiva i den eldre del av befolkningen foreligger det sjelden spesifikke doseringsanbefalinger for denne gruppen [34]. Kliniske data for eldre pasienter er som oftest mangelfulle, ettersom de i stor grad ekskluderes fra kliniske studier [34-36]. Dersom det foreligger egne doseringsanbefalinger for eldre er disse utarbeidet på grunnlag av studier utført på de yngste og friskeste av de eldre, og sjelden representative for de eldste og sykeste i befolkningen [34-36]. Basert på tidligere nevnte endringer i legemiddelomsetningen er en generell anbefaling hos eldre og skrøpelige pasienter ”start low, go slow” [8]. Det er ønskelig å få bedre kjennskap til aktuelle farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold hos eldre, da evaluering av respons i denne pasientgruppen kan være vanskelig blant annet på grunn av nedsatt evne til å kommunisere legemiddeleffekter [2]. I tillegg kan det ved behandling med antidepressive legemidler gå lang tid fra oppstart av behandling til klinisk bedring [22].

I 2011 publiserte Waade et al. en studie med totalt 17 930 pasienter som viste at eldre over 65 år oppnådde halvannen til to ganger høyere dosejusterte serumkonsentrasjoner av flere antidepressiva sammenlignet med pasienter under 40 år [37]. Disse forskjellene ble ikke tilstrekkelig korrigert for med dosetilpasninger [37]. Dette gjaldt også venlafaksin og escitalopram, som er blant de mest brukte antidepressive legemidlene i Norge [28].

### 1.2.1 Venlafaksin

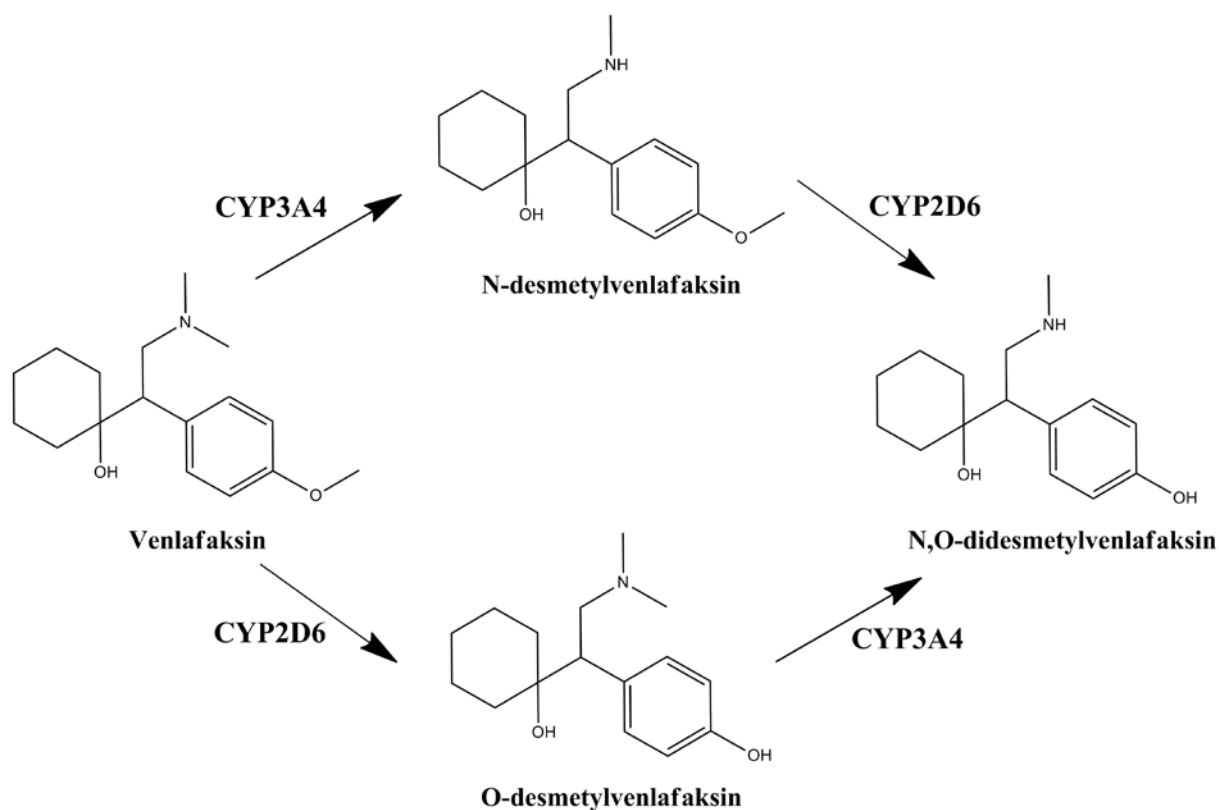
Venlafaksin tilhører klassen serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) som reduserer reopptak av serotonin, noradrenalin, og i noen grad også dopamin, i sentralnervesystemet. Legemiddelet er et av førstevalgene ved behandling og forebygging av depressive episoder, og brukes også ved angstlidelser [38, 39]. Venlafaksin er et av de mest brukte antidepressiva med 29 237 unike brukere i Norge 2011 [28]. Av disse utgjorde eldre over 60 år 31 % [28].

Venlafaksin absorberes i stor grad, men på grunn av presystemisk metabolisme er den absolutte biotilgjengeligheten 40 % til 45 % [39]. Ved administrasjon av venlafaksin i depotkapsler nås maksimal plasmakonsentrasjon innen 5,5 timer [39], og likevektsskonsentrasjon oppnås etter 3 dager [39]. Venlafaksin metaboliseres primært via det polymorfe enzymet CYP2D6 til den farmakologisk aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin og i mindre grad via CYP3A4 til N-desmetylvenlafaksin [40, 41]. Disse metabolittene omdannes begge videre til N,O-didesmetylvenlafaksin (*fig. 1.1.*).

Hovedmetabolitten O-desmetylvenlafaksin innehar tilsvarende biologisk aktivitet som modersubstansen [40, 41], og klinisk anvendes derfor sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin ved tolkning av serumkonsentrasjonsanalyser. De andre metabolittene blir tilskrevet liten, eller ingen terapeutisk aktivitet [40, 41], men det har vært foreslått at N-desmetylvenlafaksin kan være av betydning for bivirkninger knyttet til venlafaksinbehandling [41]. Gjennomsnittlig halveringstid for henholdsvis venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin er  $5 \pm 2$  timer og  $11 \pm 2$  timer [39].

I følge en oversiktsartikkel av Porcelli et al. er genetiske polymorfismer i CYP-enzymene av stor betydning for metabolismen av venlafaksin [5], og en CYP2D6 PM-fenotype er assosiert med en lavere toleranse for venlafaksin som følge av en betydelig høyere forekomst av bivirkninger enn hos fenotypisk raske omsettere (EM) [5, 40, 41].





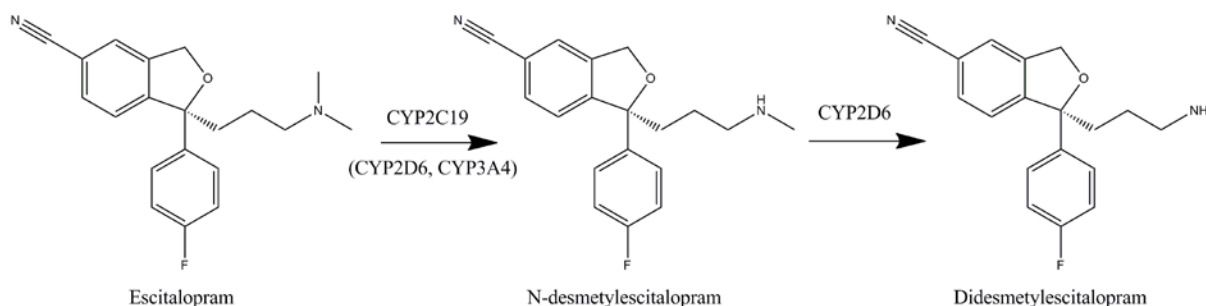
**Figur 1.1** Metabolisme av venlafaksin til O-desmetylvenlafaksin, N-desmetylvenlafaksin og videre til N,O-didesmetylvenlafaksin.

### 1.2.2 Escitalopram

Escitalopram er S-enantiomeren av citalopram, og tilhører legemiddelklassen selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) [42, 43]. Legemiddelet utøver sin effekt mot depresjon og angstlidelser ved å øke konsentrasjonen av serotonin i synapsespalten i CNS gjennom en selektiv binding til det primære bindingssetet på serotonintransporteren [42, 43]. Escitalopram er det mest brukte antidepressive legemidlet i Norge med 107 000 unike brukere i 2011, hvorav 35 % var over 60 år [28].

Absorpsjon av escitalopram skjer raskt, og maks plasmakonsentrasjon nås 3-4 timer etter oral administrasjon [44]. Halveringstiden er omtrent 30 timer [42], og likevektsskonsentrasjon («steady state») oppnås innen 7-10 dager [44]. Metabolismen skjer primært i lever [44], hvor escitalopram omdannes til mer hydrofile forbindelser som lettere kan skilles ut via urinen. Første steg er dannelsen av N-desmetylcitalopram, noe som primært skjer via CYP2C19, med bidrag fra CYP3A4 og CYP2D6 [42, 45]. N-Desmetylescitalopram blir videre demetylert av

CYP2D6 til didesmetylcitalopram [45, 46] (*fig 1.2*). I tillegg sees dannelse av en N-oksidadmetabolitt, deaminering og dehydrogenering til et propionsyrederivat og glukoronidering [42, 44, 46, 47].



**Figur 1.2** Metabolisme av escitalopram til N-desmetylescitalopram og videre til didesmetylescitalopram

N-Desmetylescitalopram er også vist å inneha antidepressiv aktivitet [44, 48], men det er likevel lite sannsynlig at denne bidrar til escitaloprams kliniske effekt, da den foreligger i lave konsentrasjoner in vivo [44], og kun er en svak reopptakshemmer med ca 15 % av modersubstansens potens [44]. Didesmetylescitalopram er en farmakologisk inaktiv metabolitt [48]. Escitalopram og metabolittene utskilles primært via nyrene [42, 44].

Det er vist at CYP2C19-fenotype er av betydning for serumkonsentrasjon av escitalopram; Herrlin et al. viste i 2003 at individer som var fenotypisk CYP2C19-PM oppnådde høyere serumkonsentrasjoner av escitalopram, samt lavere konsentrasjoner av desmetylescitalopram enn fenotypisk EM [49], og tilsvarende funn er rapportert i flere andre studier [43, 48, 50-52]. Rudberg et al. viste i 2006 at også pasienter med ett defekt allel; fenotypisk heterozygot raske omsettere (HEM), hadde signifikant redusert metabolisme av escitalopram [53].

## 1.3 Hensikt

Tidligere studier har vist at både alder og genetisk betinget variasjon i CYP-mediert metabolisme er av betydning for individuell variasjon i serumkonsentrasjon av de antidepressive legemidlene venlafaksin og escitalopram. Hensikten med denne masteroppgaven var å studere aldersrelatert variasjon i serumkonsentrasjon av escitalopram og venlafaksin i ulike fenotype-subgrupper av henholdsvis CYP2C19 og CYP2D6. Det ble altså undersøkt hvorvidt alderseffekten var genetisk betinget, og om denne effekten eventuelt artet seg ulikt for de to legemidlene.

## 2 Materiale og metode

### 2.1 Datamateriale

Studien er basert på retrospektive data hentet fra en legemiddelmonitoreringsdatabase ved Senter for Psykofarmakologi (SFP), Diakonhjemmet sykehus. SFP utfører rutinemessig serumkonsentrasjonsanalyser og farmakogenetiske analyser (CYP-analyser) av pasienter som behandles med psykofarmaka. Ved hjelp av labdatasystemet Swisslab II ble det gjort søk etter serumkonsentrasjonsprøver og farmakogenetiske analyser utført i tidsrommet 15. august 2007 til 15. november 2011. Studien inkluderte prøver fra alle pasienter som både hadde utført farmakogenetisk analyse av CYP2D6 og CYP2C19, samt målt serumkonsentrasjon av venlafaksin og/eller escitalopram i nevnte tidsrom, gitt at følgende kriterier var oppfylt:

- Prøven skulle være tatt 10-26 timer etter siste doseinntak
- Informasjon om døgndose måtte foreligge
- Serumkonsentrasjoner av modersubstans og metabolitt(er) måtte være over nedre kvantifiseringsgrense (LLOQ)

For de inkluderte prøvene ble følgende informasjon registrert:

- *CYP2D6*- og *CYP2C19*-genotype
- tidsintervall mellom siste dose og prøvetaking
- pasientens kjønn, alder og døgndose

For venlafaksin ble serumkonsentrasjon av venlafaksin og metabolittene O-desmetylvenlafaksin og N-desmetylvenlafaksin registrert, mens for escitalopram ble serumkonsentrasjon av escitalopram og metabolitten desmetylescitalopram registrert.

Rekvisisjoner tilhørende de inkluderte prøvene ble deretter gjennomgått, og informasjon om etterlevelse, oppstart og/eller doseendring av de aktuelle legemidlene og eventuell bruk av andre legemidler ble registrert. Prøver ble ekskludert etter følgende kriterier:

- Sviktende etterlevelse angitt som årsak til måling ved aktuelt tidspunkt eller tidligere

- Oppstart av behandling eller doseendring mindre enn 3 dager før prøvetaking for venlafaksin, og mindre enn 6 dager før prøvetaking for escitalopram<sup>1</sup>
- Samtidig behandling med legemidler hvor interaksjoner med escitalopram eller venlafaksin har blitt rapportert.

Potensielle interaksjoner ble vurdert ved hjelp av fritt tilgjengelige interaksjonsdatabaser [54-56]. Ved flere serumkonsentrasjonsmålinger av de aktuelle legemidlene per pasient ble alle prøver vurdert inkludert etter kriteriene nevnt over. I løpet av perioden studiematerialet er hentet fra ble flere nye genetiske mutasjoner kjent og implementert i de farmakogenetiske analysene utført ved SFP. Dersom det forelå flere farmakogenetiske analyser på samme pasient ble derfor resultatene fra den nyeste analysen brukt i studien.

## 2.2 Statistiske analyser og endepunkter

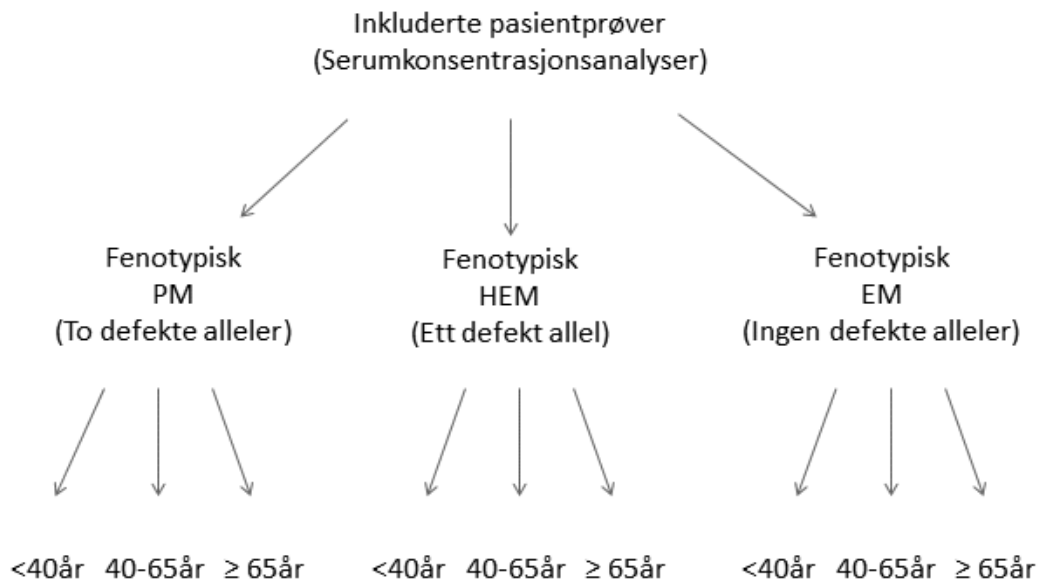
For å undersøke hvorvidt alderseffekten på serumkonsentrasjon av de aktuelle legemidlene var genetisk betinget ble prøvene stratifisert etter alder og fenotype (*fig. 2.1*). De inkluderte prøvene ble fordelt i tre fenotyekategorier: raske omsettere (eng. *extensive metabolizer*, EM), heterozygot raske omsettere (eng. *heterozygous extensive metabolizer*, HEM) og langsomme omsettere (eng. *poor metabolizer*, PM), hvor EM ble definert som fravær av mutasjoner som gav defekte alleler, HEM som tilstedeværelse av ett defekt allel og PM to defekte alleler. Videre ble prøvene fordelt etter alder i følgende grupper: under 40 år («yngre»), fra og med 40 år til 65 år, og fra og med 65 år («eldre»), hvorav pasienter under 40 år utgjorde kontrollgruppen.

### Venlafaksin (CYP2D6)

Prøver fra pasienter hvor det var påvist duplikasjon av *CYP2D6*-genet (flere enn to genkopier) ble ekskludert fra studien, foruten genotypen *def/def med duplikasjon* som ble inkludert i PM-gruppen (*def*: variantallel som koder for defekt enzymaktivitet). Tilstedeværelse av mutasjoner som gav redusert aktivitet sammenlignet med villtypeallelet, omtales i denne oppgaven som fravær av defekt.

---

<sup>1</sup> Det er tatt utgangspunkt i 5 x halveringstiden til de respektive legemidlene. Dette for å sikre at det er oppnådd likevektsskonsentrasjon (steady state) ved tidspunkt for prøvetaking.



**Figur 2.1** Stratifisering av inkluderte pasientprøver i subgrupper etter fenotype og alder

## Escitalopram (CYP2C19)

Tilstedeværelse av \*17-mutasjonen ble behandlet som fravær av defekt.

## Endepunkter

I de statistiske analysene ble det testet for eventuelle forskjeller i absolutte serumkonsentrasjoner (nmol/L) og dosejusterte serumkonsentrasjoner (C:D-ratioer; nanomol per liter per mg per dag) mellom test- og kontrollgruppene innen hver fenotypekategori. Primære effektmål for escitalopram var serumkonsentrasjon av modersubstans, og for venlafaksin konsentrasjon av modersubstans, samt sum av modersubstans og aktiv metabolitt. Serumkonsentrasjon av escitaloprams metabolitt desmetylescitalopram, og venlafaksins metabolitter O-desmetylvenlafaksin og N-desmetylvenlafaksin utgjorde sekundære mål. I tillegg ble det undersøkt for eventuelle forskjeller i døgndose mellom test- og kontrollgruppene.

For å kunne justere for eventuelle multiple serummålinger fra samme pasient, ble det benyttet lineær 'mixed model'-analyse som statistisk metode for å sammenligne serumkonsentrasjoner samt døgndose i de ulike gruppene. Kjønn og tid mellom siste dosering og blodprøvetaking ble inkludert som mulige kovariater i analysene. For å sikre at dataene var så normalfordelte som mulig ble alle verdier logaritmisk transformert i forkant av analysene. Etter analysene ble

verdiene tilbaketransformert til opprinnelig skala, og resultatene presenteres som geometriske gjennomsnitt med tilhørende 95 % konfidensintervall.

For alle de statistiske analysene ble grensen for signifikans satt til  $p < 0,05$ .

Statistikkprogrammet SPSS versjon 19 (SPSS Inc., Chicago, IL) ble brukt i de statistiske analysene, mens GraphPad Prism versjon 4 og 5 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA, USA) ble brukt for grafiske fremstillinger.

## **2.3 Etiske betraktninger**

Analysesvarene i prosjektet er historiske, og ble opprinnelig rekvirert som et ledd i behandlende legers kliniske oppfølging og kvalitetssikring av pasientenes legemiddelbehandling. Det er derfor i utgangspunktet ingen etiske betenkeligheter knyttet til prøvetaking eller datainnsamling. Studien ble gjennomført uten å innhente samtykke ettersom det store antallet pasienter som er nødvendig gjør det uforholdsmessig vanskelig å innhente samtykke, og denne ulempen ansees oppveid av studiens potensielle nytte både for samfunnet og for den aktuelle pasientgruppen. Studien ble forhåndsgodkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og Personvernombudet på dette grunnlag, samt meldt til Forskningsutvalget ved Diakonhjemmet sykehus.

## 3 Resultater

### 3.1 Inkludert datamateriale

Etter innledende søk etter serumkonsentrasjonsmålinger av escitalopram og venlafaksin i perioden 15. august 2007 til 15. november 2011 ble totalt 15063 prøver vurdert for inklusjon, hvorav totalt 1547 prøver oppfylte kravet om at det også måtte foreligge en farmakogenetisk analyse fra samme periode. Av dette utgjorde serummålinger av venlafaksin 522 prøver, og målinger av escitalopram 1025 prøver. Prøvene ble deretter gjennomgått med hensyn på tidligere nevnte eksklusjonskriterier (*tabell 3.1*). For escitalopram var oppgitt døgndose for en pasient 5 mg annenhver dag, mens en annen pasient alternerte mellom hhv 5 mg og 10 mg escitalopram annenhver dag. Disse ble ekskludert fra studien. Med hensyn på eventuell komedikasjon ble det hos pasienter behandlet med venlafaksin observert samtidig bruk av CYP2D6-hemmerene bupropion (n=17) og paroksetin (n=1), samt karbamazepin som induserer både CYP3A4 og CYP2C19 (n=1). For pasienter behandlet med escitalopram ble det observert samtidig bruk av legemidler som er vist å hemme CYP2C19 (Protonpumpehemmere (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol) n=15, etinyløstradiol n=5), samt CYP2C19-induseren fenytoin (n=3) og karbamazepin (n=8) Endelig antall inkluderte prøver ble 958 prøver fra totalt 545 pasienter for escitalopram og 464 prøver fra 258 pasienter for venlafaksin.

**Tabell 3.1** Inklusjon av prøver etter gjennomgang av eksklusjonskriterier

	Venlafaksin	Escitalopram
<b>Antall pasientprøver etter innledende søk</b>	522	1025
<b>Årsak til eksklusjon</b>		
Dosering ikke angitt	7	18
Sviktende etterlevelse oppgitt i rekvisisjon	1	4
Behandling med interagerende legemiddel	19	31
Oppstart/doseendring <3 dager før prøvetaking (for venlafaksin) eller <6 dager før prøvetaking (for escitalopram)	4	14
Serumkonsentrasjoner (metabolitt) under LLOQ	8	
Duplikasjon av <i>CYP2D6</i> -genet	19	
<b>Antall pasientprøver etter gjennomgang av eksklusjonskriterier</b>	<b>464</b>	<b>958</b>

## 3.2 Venlafaksin og CYP2D6-fenotype

Totalt ble 464 prøver fra 258 pasienter inkludert. Deskriptive data samt fordelingen av pasientprøver i undergrupper er presentert i *tabell 3.2*. Serumkonsentrasjonsmålinger fra fenotypisk langsomme omsettere (PM) utgjorde 10,5 % av prøvematerialet, mens 34 % var fra heterozygot raske omsettere (HEM). Eldre  $\geq 65$  år utgjorde 17 % av pasientene, og 16 % av prøvene kom fra denne aldersgruppen. Totalt var 60 % av prøvene var fra kvinner. For pasienter  $\geq 65$  år var gjennomsnittlig døgndose ca 20-30 % lavere enn i kontrollgruppene, men denne forskjellen ble kun vist å være statistisk signifikant i HEM-gruppen (*tabell 3.2*).

**Tabell 3.2** Deskriptive data for inkluderte pasienter som ble behandlet med venlafaksin stratifisert etter alder og CYP2D6-fenotype

CYP2D6-fenotype	PM			HEM			EM		
	<40	40-65	$\geq 65$	<40	40-65	$\geq 65$	<40	40-65	$\geq 65$
Aldersgruppe (år)									
Antall pasienter (mann/kvinne)	8 (3/5)	16 (1/15)	3 (0/3)	28 (13/15)	40 (15/25)	20 (9/11)	69 (29/40)	53 (23/30)	21 (7/14)
Antall prøver	15	32	5	60	71	42	114	97	28
Alder <sup>1</sup> (år)	27 [19-38]	50 [41-64]	72 [66-76]	29 [21-39]	52 [40-63]	76 [66-83]	30 [19-39]	52 [40-64]	76 [65-90]
Prøvetakings-tidspunkt <sup>1,2</sup> (t)	24 [11-26]	23 [12-26]	12 [12-15]	23 [10-26]	22 [10-26]	23 [11-26]	21 [10-26]	23 [10-26]	23 [11-26]
Døgndose <sup>3</sup> (mg)	179 (129-248)	148 (118-186)	135 (79-229)	173 (144-208)	174 (149-203)	118* (95-147)	176 (157-198)	177 (156-203)	144 (116-179)

<sup>1</sup> Median [spredning]

<sup>2</sup> Tidsintervall mellom siste doseinntak og prøvetaking

<sup>3</sup> Estimert gjennomsnitt (95 % KI)

\* Signifikant forskjellig fra kontrollgruppen (p=0,009)

### Langsomme omsettere (PM)

I PM 40-65 år var dosejustert serumkonsentrasjon av venlafaksin 2,7 ganger høyere enn i kontrollgruppen (p<0,001), og dosejustert serumkonsentrasjon av sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin var 2,6 ganger høyere enn i kontrollgruppen (p<0,001). Med hensyn på metabolittene ble det ikke vist signifikant forskjellige nivåer av den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin i testgruppene sammenlignet med kontroll, men for N-desmetylvenlafaksin var dosejustert serumkonsentrasjon 1,6 ganger høyere hos PM 40-65 år enn i kontrollgruppen (p=0,002) (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).



Absolutt serumkonsentrasjon av venlafaksin var 3,2 ganger høyere i PM 40-65 år enn i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ), og absolutt serumkonsentrasjon av sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin var 2,4 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Nivået av N-desmetylvenlafaksin var 1,8 ganger høyere i PM 40-65 år enn i kontrollgruppen ( $p = 0,016$ ) (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).

I PM  $\geq 65$  år ble det observert 4,4 ganger høyere dosejustert serumkonsentrasjon av sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin enn i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Dosejustert serumkonsentrasjon av venlafaksin var 4,9 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ), og det ble også vist 2,3 ganger høyere dosejustert serumkonsentrasjon av N-desmetylvenlafaksin for PM  $\geq 65$  år sammenlignet med kontroll ( $p < 0,001$ ) (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).

Absolutt serumkonsentrasjon av venlafaksin var 4,2 ganger høyere i PM  $\geq 65$  år enn i kontrollgruppen ( $p = 0,002$ ), og sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin var 2,8 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p = 0,013$ ). Videre ble det for denne testgruppen funnet signifikant lavere nivåer av O-desmetylvenlafaksin sammenlignet med kontrollgruppen (ratio test/kontroll = 0,3,  $p = 0,010$ ), mens serumkonsentrasjon av N-desmetylvenlafaksin var 2,2 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p = 0,049$ ) (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).

### **Heterozygot raske omsettere (HEM)**

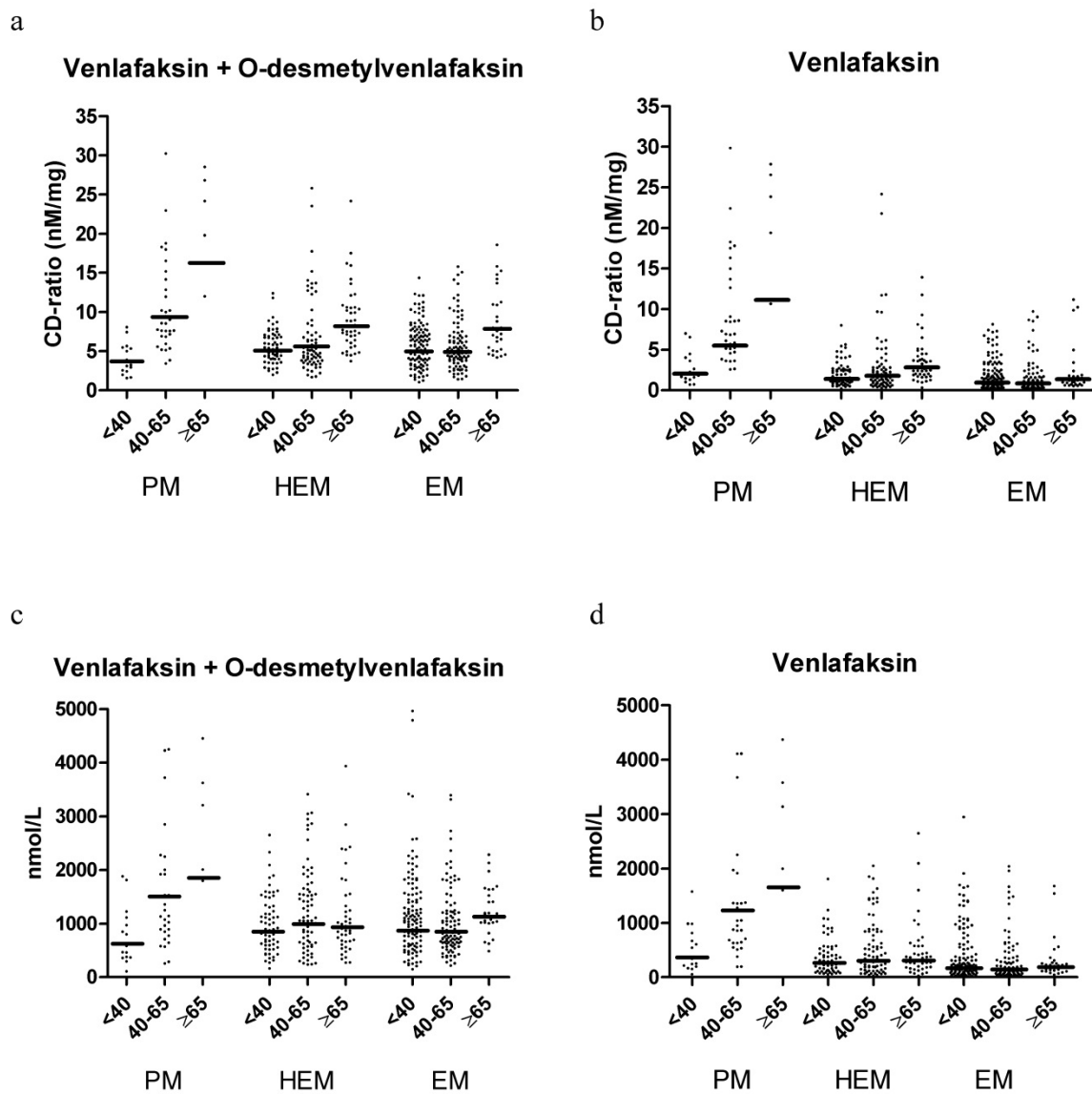
I HEM  $\geq 65$  år ble det vist 1,6 ganger høyere serumkonsentrasjon av sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin enn i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ) og for venlafaksin var dosejustert serumkonsentrasjon 1,8 ganger høyere sammenlignet med kontroll ( $p = 0,001$ ). Nivået av den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin var 1,5 ganger høyere i HEM  $\geq 65$  år sammenlignet med kontroll ( $p < 0,001$ ). For pasienter 40-65 år ble det ikke vist signifikante forskjeller i dosejusterte serumkonsentrasjoner sammenlignet med kontroll (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).

Det ble ikke observert signifikant forskjellige absolutte serumkonsentrasjoner i noen av testgruppene sammenlignet med kontroll (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).

### **Raske omsettere (EM)**

Dosejustert serumkonsentrasjon av sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin var 1,6 ganger høyere i EM  $\geq 65$  år enn i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Det ble også vist signifikant

høyere nivåer av metabolitten O-desmetylvenlafaksin i EM  $\geq 65$  år sammenlignet med kontroll; absolutt serumkonsentrasjon var 1,5 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p=0,005$ ), og dosejustert serumkonsentrasjon var 1,8 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p<0,001$ ). Ellers ble det kun observert små forskjeller mellom test- og kontrollgruppene (*tabell 3.3 og 3.4, fig 3.1*).



**Figur 3.1** Dosejustert serumkonsentrasjon (C:D-ratio) av a) venlafaksin + O-desmetylvenlafaksin og b) venlafaksin, samt absloottkonsentrasjon av c) venlafaksin + O-desmetylvenlafaksin og d) venlafaksin i ulike fenotypegrupper av CYP2D6.

Horisontale linjer angir estimat for gjennomsnittlig serumkonsentrasjon fra mixed-model analysen. *PM*: langsomme omsettere, *HEM*: heterozygot raske omsettere, *EM*: raske omsettere.

Enkelte ekstremverdier er utelatt fra figuren.

**Tabell 3.3** Resultater for dosejusterte serumkonsentrasjoner<sup>1</sup> av venlafaksin og metabolitter stratifisert etter CYP2D6-fenotype og alder

<b>CYP2D6-fenotype</b>	<b>PM</b>			<b>HEM</b>			<b>EM</b>		
Alder (år)	<40	40-65	≥65	<40	40-65	≥65	<40	40-65	≥65
Venlafaksin* (95 % KI)	2,2 (1,6 - 3,0)	5,8 (4,2 - 8,0)	10,8 (5,8 - 20,0)	1,6 (1,3 - 2,0)	1,9 (1,5 - 2,3)	3,0 (2,3 - 3,9)	1,2 (1,0-1,5)	1,0 (0,8-1,2)	1,5 (1,0-2,2)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	2,7 (1,7 - 4,1) <0,001	4,9 (2,5 - 9,7) <0,001	-	1,2 (0,9 - 1,6) 0,337	1,8 (1,3 - 2,6) 0,001	-	0,8 (0,6 - 1,1) 0,230	1,3 (0,8 - 2,0) 0,304
O-desmetylvenlafaksin* (95 % KI)	1,2 (0,8 - 1,6)	1,0 (0,8 - 1,2)	0,7 (0,4 - 1,3)	3,2 (2,8 - 3,6)	3,2 (2,9 - 3,6)	4,9 (4,2 - 5,7)	3,3 (2,9-3,8)	3,5 (3,0-4,0)	6,0 (4,7-7,5)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	0,8 (0,5 - 1,2) 0,337	0,6 (0,3 - 1,2) 0,158	-	1,0 (0,9 - 1,2) 0,929	1,5 (1,3 - 1,9) <0,001	-	1,0 (0,9 - 1,3) 0,675	1,8 (1,4 - 2,3) <0,001
N-desmetylvenlafaksin* (95 % KI)	2,2 (1,8 - 2,8)	3,6 (2,9 - 4,6)	5,3 (3,5 - 7,9)	0,6 (0,4 - 0,8)	0,6 (0,4 - 0,8)	0,8 (0,6 - 1,2)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,4)	0,2 (0,1-0,4)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	1,6 (1,2 - 2,2) 0,002	2,3 (1,5 - 3,7) <0,001	-	1,0 (0,7 - 1,5) 0,982	1,4 (0,9 - 2,3) 0,173	-	1,0 (0,6 - 1,5) 0,894	0,9 (0,5 - 1,8) 0,863
Sum av venlafaksin og o- desmetylvenlafaksin* (95 % KI)	3,7 (2,9 - 54,7)	9,5 (8,0 - 11,2)	16,3 (10,5 - 25,5)	5,2 (4,5 - 6,0)	5,7 (5,1 - 6,5)	8,3 (7,0 - 9,7)	5,1 (4,5-5,7)	5,0 (4,4-5,6)	8,1 (6,5-10,0)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	2,6 (1,9 - 3,4) <0,001	4,4 (2,7 - 7,4) <0,001	-	1,1 (0,9 - 1,3) 0,309	1,6 (1,3 - 2,0) <0,001	-	1,0 (0,8 - 1,2) 0,798	1,6 (1,2 - 2,0) <0,001

\*verdier oppgitt som geometrisk gjennomsnitt

<sup>1</sup> nmol/L per mg per dag

**Tabell 3.4** Resultater for absolutte serumkonsentrasjoner<sup>1</sup> av venlafaksin og metabolitter stratifisert etter CYP2D6-fenotype og alder

CYP2D6-fenotype	PM			HEM			EM		
Alder (år)	<40	40-65	≥65	<40	40-65	≥65	<40	40-65	≥65
Venlafaksin* (95 % KI)	398 (261-608)	1272 (952-1699)	1671 (765-3649)	272 (212-348)	342 (272-429)	339 (252-456)	209 (164-266)	174 (133-229)	217 (139-340)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	3,2 (1,9 – 5,3) <0,001	4,2 (1,7 – 10,3) 0,002	-	1,3 (0,9 – 1,8) 0,178	1,2 (0,8 – 1,8) 0,256	-	0,8 (0,6 – 1,2) 0,327	1,0 (0,6 – 1,7) 0,581
O-desmetylvenlafaksin* (95 % KI)	212 (136-331)	159 (117-215)	65 (30-140)	530 (455-617)	580 (504-667)	560 (466-672)	588 (519-666)	617 (537-710)	861 (682-1087)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	0,7 (0,4-1,3) 0,286	0,3 (0,1-0,7) 0,010	-	1,1 (0,9-1,3) 0,387	1,1 (0,8-1,3) 0,646	-	1,1 (0,9-1,3) 0,609	1,5 (1,1-1,9) 0,005
N-desmetylvenlafaksin* (95 % KI)	392 (267-577)	699 (537-910)	850 (437-1655)	97 (68-139)	107 (77-148)	93 (61-141)	45 (32-64)	45 (30-66)	35 (18-67)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	1,8 (1,1-2,8) 0,016	2,2 (1,0-4,7) 0,049	-	1,1 (0,7-1,8) 0,704	0,9 (0,5-1,6) 0,853	-	0,9 (0,6-1,7) 0,971	0,8 (0,4-1,6) 0,500
Sum av venlafaksin og o- desmetylvenlafaksin* (95 % KI)	653 (449-952)	1545 (1195-1999)	1834 (916-3670)	860 (734-1008)	1021 (882-1183)	965 (797-1168)	897 (788-1021)	878 (759-1016)	1166 (915-1487)
Ratio vs <40 år (95 % KI) P-verdi	-	2,4 (1,5-3,7) <0,001	2,8 (1,3 – 6,2) 0,013	-	1,2 (1,0 – 1,5) 0,118	1,1 (0,9– 1,4) 0,364	-	1,0 (0,8 – 1,2) 0,833	1,3 (1,0 – 1,7) 0,061

\*verdier oppgitt som geometrisk gjennomsnitt

<sup>1</sup> nmol/L

### 3.3 Escitalopram og CYP2C19-fenotype

Totalt ble 958 prøver fra 545 pasienter inkludert. Deskriptive data samt fordelingen av pasientprøver i undergrupper er presentert i *tabell 3.5*. Serumkonsentrasjonsmålinger fra fenotypisk langsomme omsettere (PM) utgjorde 5,3 % av prøvene, og målinger fra heterozygot raske omsettere (HEM) 26,9 % av prøvene. 16,5 % av pasientene var 65 år eller eldre, og 13,6 % av prøvene var fra pasienter i denne aldersgruppen. Totalt var 62,5 % av prøvene fra kvinner. Med hensyn på døgndose ble det vist signifikant lavere døgndose for pasienter  $\geq 65$  år sammenlignet med pasienter  $< 40$  år i HEM og EM-gruppen, men ikke blant fenotypisk langsomme omsettere (*tabell 3.5*).

**Tabell 3.5** Deskriptive data for inkluderte pasienter som ble behandlet med escitalopram stratifisert etter alder og CYP2C19-fenotype

CYP2C19-fenotype	PM			HEM			EM		
Aldersgruppe (år)	<40	40-65	$\geq 65$	<40	40-65	$\geq 65$	<40	40-65	$\geq 65$
Antall pasienter (mann/kvinne)	8 (2/6)	16 (7/9)	5 (3/2)	56 (19/37)	67 (23/44)	24 (6/18)	150 (65/85)	158 (72/86)	61 (19/42)
Antall prøver	13	34	7	89	114	37	247	331	86
Alder <sup>1</sup> (år)	34 [16-38]	53 [41-59]	84 [71-87]	29 [18-39]	50 [40-64]	75 [65-95]	32 [16-39]	50 [40-64]	73 [65-95]
Prøvetakings- tidspunkt <sup>1,2</sup> (t)	22 [11-26]	24 [11-26]	24 [12-25]	23 [10-26]	23 [10-26]	24 [11-26]	24 [11-26]	23 [10-26]	24 [12-26]
Døgndose <sup>3</sup> (mg)	9 (7-12)	13 (10-15)	10 (7-15)	15 (13-16)	14 (13-16)	11* (10-14)	16 (15-17)	17 (16-18)	13* (11-15)

<sup>1</sup> Median [spredning]

<sup>2</sup> Tidsintervall mellom siste doseinntak og prøvetaking

<sup>3</sup> Estimert gjennomsnitt (95 % KI)

\*Signifikant forskjellig fra kontrollgruppen ( $p < 0,03$ )

### **Langsomme omsettere (PM)**

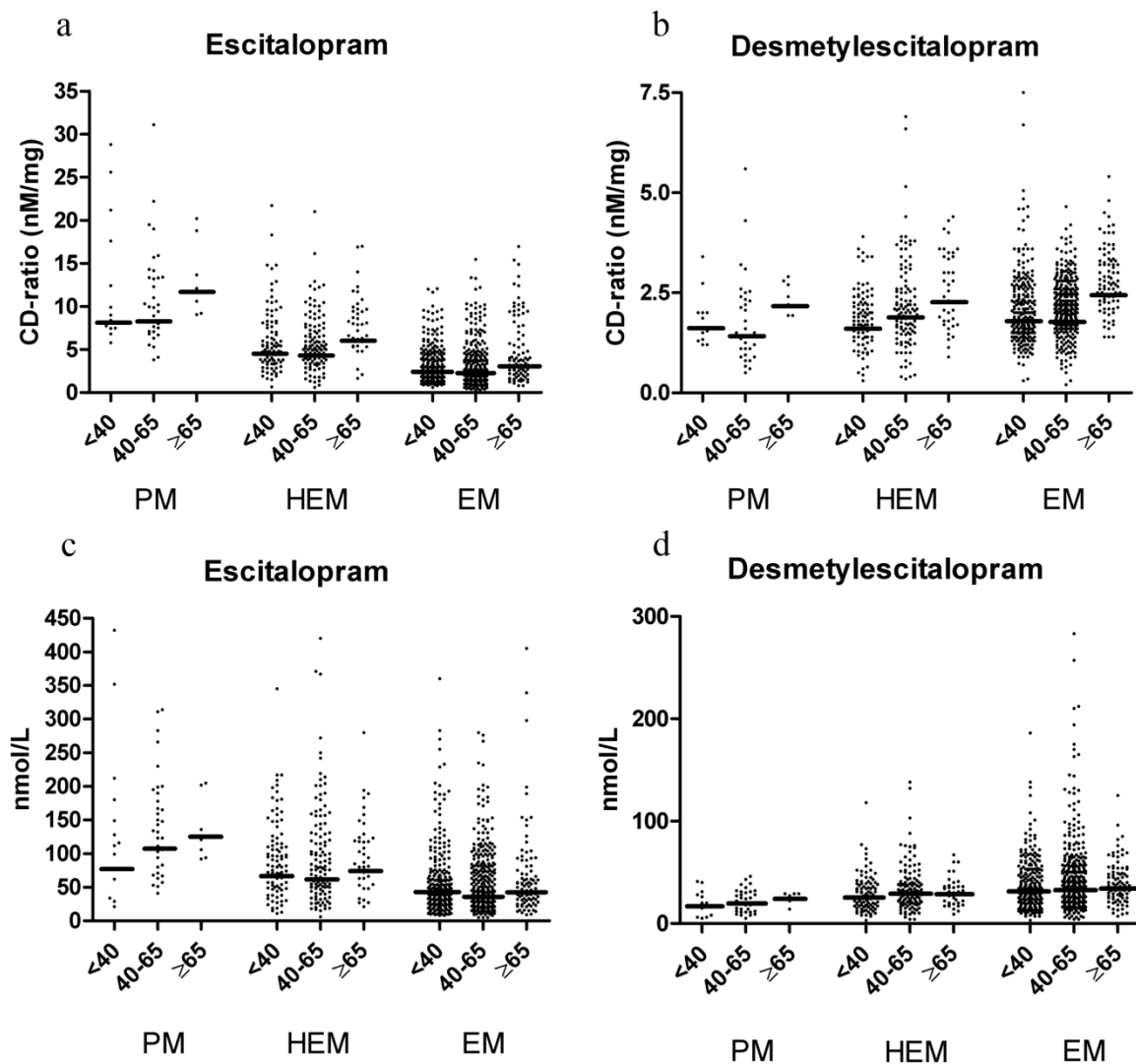
Det ble ikke vist statistisk signifikante forskjeller for noen av testgruppene sammenlignet med kontroll (*tabell 3.6 fig 3.2*).

### **Heterozygot raske omsettere (HEM)**

Det ble vist statistisk signifikante forskjeller for testgruppen  $\geq 65$  år sammenlignet med kontroll; Dosejustert serumkonsentrasjon av escitalopram var 1,3 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p=0,030$ ), og dosejustert serumkonsentrasjon av metabolitten desmetylescitalopram var 1,4 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p=0,002$ ) (*tabell 3.6 fig 3.2*).

### **Raske omsettere (EM)**

Det ble vist statistisk signifikante forskjeller for testgruppen  $\geq 65$  år sammenlignet med kontroll. Dosejustert serumkonsentrasjon av escitalopram var 1,3 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p=0,016$ ), og dosejustert serumkonsentrasjon av metabolitten desmetylescitalopram var 1,3 ganger høyere enn i kontrollgruppen ( $p<0,001$ ) (*tabell 3.6 fig 3.2*).



**Figur 3.2** Dosejustert serumkonsentrasjon (C:D ratio) av a) escitalopram og b) desmetylescitalopram. Absolutt serumkonsentrasjon av c) escitalopram og d) desmetylescitalopram. Horisontale linjer angir estimat på gjennomsnittlig serumkonsentrasjon fra mixed model-analysen. *PM*: langsomme omsettere, *HEM*: heterozygot raske omsettere, *EM*: raske omsettere.

**Tabell 3.6** Resultater for escitalopram og metabolitten desmetylescitalopram stratifisert etter CYP2C19-fenotype og alder

CYP2C19-fenotype	PM			HEM			EM		
Alder (år)	<40	40-65	≥65	<40	40-65	≥65	<40	40-65	≥65
Dosejustert serumkonsentrasjon escitalopram* <sup>1</sup> (95 % KI)	9,3 (7,2-12,1)	9,4 (7,9-11,3)	13,2 (9,5-18,5)	5,0 (4,3-5,8)	4,9 (4,3-5,6)	6,8 (5,4-8,4)	2,8 (2,5-3,1)	2,5 (2,3-2,8)	3,5 (3,0-4,1)
Ratio vs <40år (95 % KI) P-verdi	-	1,0 (0,7 – 1,4) 0,946	1,4 (0,9 – 2,2) 0,104	-	1,0 (0,8 – 1,2) 0,747	1,3 (1,0 – 1,8) 0,030	-	0,9 (0,8 – 1,1) 0,227	1,3 (1,0 – 1,5) 0,016
Dosejustert serumkonsentrasjon desmetylescitalopram* <sup>1</sup> (95 % KI)	1,7 (1,3-2,4)	1,5 (1,2-1,9)	2,3 (1,5-3,5)	1,7 (1,5-1,9)	2,0 (1,8-2,2)	2,4 (2,0-2,0)	1,9 (1,8-2,0)	1,9 (1,8-2,0)	2,6 (2,3-2,8)
Ratio vs <40år (95 % KI) P-verdi	-	0,9 (0,6 – 1,3) 0,424	1,3 (0,8 – 2,2) 0,268	-	1,2 (1,0 – 1,4) 0,080	1,4 (1,1 – 1,8) 0,002	-	1,0 (0,9 – 1,1) 0,919	1,3 (1,2 – 1,5) <0,001
Absoluttkonsentrasjon escitalopram* <sup>2</sup> (95 % KI)	86 (57-130)	122 (92-162)	139 (82-234)	73 (61-87)	70 (59-82)	81 (61-107)	45 (40-50)	42 (38-47)	46 (38-55)
Ratio vs <40år (95 % KI) P-verdi	-	1,4 (0,9 – 2,3) 0,152	1,6 (0,8 – 3,2) 0,155	-	1,0 (0,8 – 1,2) 0,705	1,1 (0,8 – 1,5) 0,544	-	0,9 (0,8 – 1,1) 0,470	1,0 (0,8 – 1,3) 0,745
Absoluttkonsentrasjon desmetylescitalopram * <sup>2</sup> (95 % KI)	16 (11-23)	19 (15-25)	24 (15-40)	25 (21-29)	28 (25-32)	28 (22-35)	31 (28-34)	32 (29-36)	33 (28-39)
Ratio vs <40år (95 % KI) P-verdi	-	1,2 (0,8 – 1,9) 0,402	1,6 (0,8 – 2,9) 0,161	-	1,1 (0,9 – 1,4) 0,184	1,1 (0,9 – 1,5) 0,339	-	1,1 (0,9 – 1,2) 0,450	1,1 (0,9 – 1,3) 0,397

<sup>1</sup> nmol/L per mg per døgn

<sup>2</sup> nmol/L

\*verdier oppgitt som geometrisk gjennomsnitt



## 4 Diskusjon

Resultatene fra denne studien tyder på at CYP2D6-fenotype er av stor betydning for alderseffekten på serumkonsentrasjon av venlafaksin. Selv om pasienter  $\geq 65$  år hadde signifikant høyere C:D-ratio av venlafaksin enn de under 40 år både i HEM og PM-gruppen, var den observerte forskjellen vesentlig større innad i PM-gruppen. Videre var det bare innad i PM-gruppen at det var en signifikant forskjell i C:D ratio av venlafaksin mellom aldersgruppene 40-65 år og  $<40$  år.

Tilsvarende mønster for sammenhengen mellom CYP2C19-fenotype og aldersrelatert økning i serumkonsentrasjon ble ikke observert for escitalopram. Eldre  $\geq 65$  år hadde generelt høyere dosejusterte serumkonsentrasjoner av escitalopram enn de under 40 år, men denne forskjellen var av samme størrelse innen alle de tre CYP2C19-fenotypegruppene.

En mulig årsak til den ulike betydningen av CYP-fenotype for alderseffekten på serumkonsentrasjon av venlafaksin og escitalopram, kan være at legemidlene har ulik hepatisk ekstraksjonsratio. Venlafaksin har en høy hepatisk ekstraksjonsratio (definert som over 60 %), mens escitalopram har en lav hepatisk ekstraksjonsratio (definert som under 30 %) [57]. Det er, som tidligere nevnt, kjent at blodtilførselen til lever er redusert med 20-50 % hos eldre sammenlignet med yngre pasienter [8]. Redusert blodtilførsel vil kunne gi nedsatt eliminasjon av høyekstraksjonslegemidler, mens lavekstraherbare legemidler i liten grad blir påvirket av en slik endring [10]. Ved administrasjon av høyekstraksjonslegemidler kan man tenke seg at en allerede kraftig redusert metabolismeaktivitet, som er tilfellet ved en PM-fenotype, vil bli ytterligere nedsatt ved redusert hepatisk blodtilførsel og slik føre til høyere serumnivåer av de aktuelle legemidlene. Hos lavekstraksjonslegemidler, hvor metabolismehastigheten ikke er begrenset av blodtilførsel, vil man derimot ikke forvente å se den samme endringen som følge av redusert blodtilførsel til leveren.

En annen mulig forklaring på forskjellene i alderseffekter i ulike fenotypegrupper for de studerte legemidlene, kan være ulik betydning av alder for aktivitet av enzymer eller andre funksjoner som medierer deres sekundære eliminasjonsveier. Det er flere ulike CYP-enzymmer involvert i eliminasjonen av både escitalopram og venlafaksin, og det kan tenkes at disse påvirkes ulikt av alder. CYP3A4 er involvert i metabolismen av begge de studerte legemidlene, men er trolig kvantitativt viktigere for venlafaksin enn escitalopram basert på

interaksjonsdata i kombinasjon med den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol [58]. Selv om litteraturen er noe sprikende, har redusert CYP3A4-aktivitet vært rapportert med økende alder [20, 21]. Det kan derfor tenkes at dette har bidratt til å forsterke alderseffekten på serumkonsentrasjon av venlafaksin i undergruppen av CYP2D6 PM.

Det er vist en fem gangers økning i forekomst av bivirkninger av venlafaksin hos langsomme omsettere for CYP2D6 [40]. Gastrointestinale bivirkninger som kvalme, oppkast og diaré er hyppigst forekommende, men kardiovaskulære bivirkninger har også vært observert [40]. Kardiotoksisitet av venlafaksin er doserelatert [59], og bivirkninger som forhøyet blodtrykk, takykardi og forlenget QTc-tid er rapportert både hos CYP2D6-PM samt hos eldre pasienter ved bruk av venlafaksin i terapeutiske doser [60, 61]. Det har vært spekulert i om den økte bivirkningsforekomsten hos personer med CYP2D6 PM-fenotype kan relateres til økte nivåer av N-desmetylvenlafaksin [41], eller om dette skyldes det endrede forholdet mellom serumkonsentrasjon av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin hos denne gruppen [40, 41]. Tidligere studier har nemlig vist at det for personer med CYP2D6 PM-fenotype sees en forskyvning av metabolismen av venlafaksin i retning CYP3A4 [40, 41], med lavere dannelselse av den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin, og økte nivåer av N-desmetylvenlafaksin, sammenlignet med EM-undergruppen [41]. Dette bekreftes av resultatene i denne studien, og det ble i tillegg vist at forskjellen i serumkonsentrasjon av venlafaksin og metabolitter mellom langsomme og raske omsettere økte med økende alder. Eldre i CYP2D6 PM-gruppen hadde 2,3 ganger høyere dosejustert serumkonsentrasjon av N-desmetylvenlafaksin, og 4,9 ganger høyere dosejustert serumkonsentrasjon av venlafaksin enn pasienter under 40 år med samme fenotype. Sammenlignet med eldre i EM-gruppen utgjør dette en 7 ganger så høy dosejustert serumkonsentrasjon av venlafaksin, og 26,5 ganger så høy dosejustert serumkonsentrasjon av N-desmetylvenlafaksin, funn tilsvarende det Hermann et al. viste i sin studie i 2008 [41]. Dette indikerer at pasienter som både er eldre, og har en medfødt CYP2D6 PM-fenotype, er spesielt utsatte for høye serumkonsentrasjoner og dermed økt bivirkningsrisiko av venlafaksin.

I denne studien ble ikke kliniske variabler inkludert, men det at forskjellene i absolutte serumkonsentrasjoner av venlafaksin og metabolitter fulgte samme trender som de dosejusterte målingene, tyder på at eldre pasienter med PM-fenotype har økt risiko for å bli overdosert. Referanseområdet for venlafaksin (brukt i behandling av depresjon) er 400-2000 nmol/L [62], og toksiske effekter er oppgitt for konsentrasjoner i området 3600-5400 nmol/L

[63]. Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon for sum av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin var innenfor referanseområdet for alle pasientgruppene i denne studien, men med hensyn på enkeltprøver hadde flere pasienter serumkonsentrasjoner over den øvre grensen på 2000 nmol/L (fig. 3.1). I gruppen for fenotypisk langsomme omsettere var hele 29 % av serumkonsentrasjonsmålingene over referanseområdet, og for PM  $\geq 65$  år var denne andelen 80 % (4 av 5 målinger viste verdier over 2000 nmol/L, hvorav to var over den toksiske grensen på 3600 nmol/L). I HEM-gruppen var 12 % av totalt antall prøver over referanseområdet (14 % for HEM  $\geq 65$  år), mens tilsvarende tall for EM-gruppen var 10 % av det totale prøvetallet (7 % for EM  $\geq 65$  år). Samlet sett viser dette at det er spesielt viktig å kjenne til *CYP2D6*-genotype når behandling av venlafaksin skal settes i gang hos eldre pasienter for å kunne foreta nødvendige dosetilpasninger og dermed unngå ubehagelige og til dels toksiske bivirkninger.

Selv om alderseffekten på serumkonsentrasjon av escitalopram ikke skilte seg mellom ulike fenotypegrupper av *CYP2C19*, er det verdt å nevne at dosejusterte serumkonsentrasjoner for pasienter  $\geq 65$  år var 1,3-1,4 ganger høyere enn for de under 40 år (statistisk signifikante forskjeller i HEM og EM-undergruppene). Selv om dette er langt mindre forskjeller enn det som ble observert mellom unge og eldre venlafaksinbehandlede PM-pasienter, så bekrefter disse dataene at alder er en faktor av potensiell betydning for effekt og bivirkninger også av escitalopram. SSRI-preparater inngår blant de legemidlene som oftest er assosiert med bivirkninger hos eldre [14], og det er vist at langvarig eksponering for høye konsentrasjoner av escitalopram øker risikoen for bivirkninger som hyponatremi, GI-blødninger, fall og brudd og bradykardi hos eldre [43].

Det er flere begrensninger knyttet til bruk av naturalistiske data til forskningsformål. Opplysningene på rekvisisjonsskjemaene utgjør hovedkilden til informasjon om pasienten og de aktuelle prøvene, og det er en potensiell feilkilde om informasjonen som er oppgitt på rekvisisjonsskjemaene er korrekt. Rekvisisjonsskjemaene kan i noen tilfeller være mangelfullt utfyllt, og hvorvidt pasienten røyker eller ikke, er sjelden angitt. Eventuelle andre sykdommer, pasientens kroppsvekt, samt inntak av visse typer mat og kosttilskudd kan også påvirke farmakokinetikken til legemidlene som studeres, men slik informasjon var ikke tilgjengelig for pasientene inkludert i denne studien. Videre forekommer det variasjon i hvor lang tid det går fra pasienten inntok siste dose av legemidlet til prøven blir tatt, og døgndosen varierer også mellom ulike individer. Det forholdsvis store antallet prøver som lar seg inkludere i

naturalistiske studier, samt valg av statistisk analysemetode, kan imidlertid veie opp for disse ulempene. Anvendelse av prøver hentet fra en legemiddelmonitoreringsdatabase til forskningsformål kan også i seg selv være fordelaktig, ettersom resultatene i større grad vil kunne reflektere den 'virkelige' variasjonen enn studier utført på friske frivillige forsøkspersoner. I tillegg innebærer bruk av allerede innsamlede data at man slipper å eksponere et større antall friske mennesker for de legemidlene som ønskes studert.

## 5 Konklusjon

Denne masteroppgaven bekrefter at eldre fra 65 år og oppover oppnår høyere serumkonsentrasjoner av de antidepressive legemidlene venlafaksin og escitalopram enn pasienter under 40 år. Resultatene indikerer at alderseffekten på serumkonsentrasjon er genetisk betinget for venlafaksin, men ikke for escitalopram. Signifikant forhøyet absolutt serumkonsentrasjon av venlafaksin hos eldre innad i CYP2D6 PM-gruppen, i motsetning til HEM- og EM-gruppen, kan tyde på at førstnevnte pasienter blir overdosert og dermed er spesielt utsatte for å oppleve bivirkninger som følge av behandlingen. Resultatene fra denne masteroppgaven taler for at farmakogenetiske analyser (CYP-genotyping) bør utføres ved oppstart av venlafaksinbehandling hos eldre.

# Litteraturliste

1. Bengtsson, F., *Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau"*. Ther Drug Monit, 2004. **26**(2): p. 145-51.
2. Andersen, S., H. Refsum, and L. Tanum, *Bruk av psykofarmaka - bør serumkonsentrasjonen kontrolleres?* Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2004(18): p. 2362-2364.
3. Spigset, O., *Skreddersydd legemiddelbehandling - hvor nær målet er vi?* Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2006(18): p. 2390-2396.
4. Spigset, O., *Cytokrom P-450-systemet*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2001(28): p. 3296-3298.
5. Porcelli, S., et al., *Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism*. Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology, 2011. **7**(9): p. 1101-1115.
6. Johansen, P., et al., *Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2002. **122**: p. 2781-2783.
7. Ingelman-Sundberg, M., et al., *Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects*. Pharmacology & Therapeutics, 2007. **116**: p. 496-526.
8. Klotz, U., *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly*. Drug Metab Rev, 2009. **41**(2): p. 67-76.
9. Schmucker, D.L., *Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox*. Drugs Aging, 2001. **18**(11): p. 837-51.
10. Cusack, B.J., *Pharmacokinetics in older persons*. Am J Geriatr Pharmacother, 2004. **2**(4): p. 274-302.
11. Turnheim, K., *Drug therapy in the elderly*. Exp Gerontol, 2004. **39**(11-12): p. 1731-8.
12. Turnheim, K., *Drug Dosage in the Elderly. Is it Rational?* Drugs & Aging, 1998. **5**(13): p. 357-379.
13. Stegemann, S., et al., *Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority*. Ageing research reviews, 2010(9): p. 384-398.
14. Cresswell, K.M., et al., *Adverse drug events in the elderly*. British Medical Bulletin, 2007(83): p. 259-274.
15. Turnheim, K., *When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly*. Experimental Gerontology, 2003. **38**: p. 843-853.
16. Herrlinger, C. and U. Klotz, *Drug metabolism and drug interactions in the elderly*. Best Practice & Research CLinical Gastroenterology, 2001. **15**(6): p. 897-918.
17. Parkinson, A., et al., *The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes*. Toxicol Appl Pharmacol, 2004. **199**(3): p. 193-209.
18. Sotaniemi, E.A., et al., *Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1997. **61**: p. 331-339.
19. Jorquera, F., et al., *The Effect of Age and Sex on Metabolism and Urinary Excretion of Antipyrine*. Journal of Gerontology, 1998. **53A**(1): p. M14-M19.
20. Kinirons, M.T. and M.S. O'Mahony, *Drug metabolism and ageing*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2004. **57**: p. 540-544.
21. Bebia, Z., et al., *Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(6): p. 618-27.

22. Rudberg, I., D.K. Solberg, and H. Refsum, *CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2005(21): p. 2953-2955.
23. Ingelman-Sundberg, M., et al. *The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database*. [cited 2012 02.05]; Available from: [www.cypalleles.ki.se](http://www.cypalleles.ki.se).
24. Sim, S.C., et al., *A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2006. **79**: p. 103-113.
25. Ohlsson Rosenborg, S., et al., *Kinetics of omeprazole and escitalopram in relation to the CYP2C19\*17 allele in healthy subjects*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2008. **64**(12): p. 1175-1179.
26. Li-Wan-Po, A., et al., *Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2010. **69**(3): p. 222-230.
27. Helsedirektoratet, *Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten*, 2009: [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no).
28. Folkehelseinstituttet. *Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister*. 25.03.2012]; Available from: [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no).
29. Cole, M.G. and N. Dendukuri, *Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis*. American Journal of Psychiatry, 2003. **160**: p. 1147-1156.
30. Bergdahl, E., et al., *Depression among the oldest old: the Umeå 85+ study*. International Psychogeriatrics, 2005. **17**(4): p. 557-575.
31. Birrer, R.B. and S.P. Vemuri, *Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge*. American Family Physician, 2004. **69**: p. 2375-2382.
32. Solhaug, H.I., et al., *Increased prevalence of depression in cohorts of the elderly: an 11-year follow-up in the general population - the HUNT study*. International Psychogeriatrics, 2012. **24**: p. 151-158.
33. Licht-Strunk, E., et al., *The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review*. Family Practice, 2007. **24**: p. 168-180.
34. Giron, M.S.T., J. Fastbom, and B. Winblad, *Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2005. **20**: p. 201-217.
35. Schmucker, D.L. and E.S. Vesell, *Are the Elderly Underrepresented in Clinical Drug Trials*. Journal of Clinical Pharmacology, 1999(39): p. 1103-1108.
36. Rehman, H.U., *Under-representation of the elderly in clinical trials*. European Journal of Internal Medicine, 2005. **16**: p. 385-386.
37. Waade, R.B., et al., *Serum Concentrations of Antidepressants in The Elderly*. Therapeutic Drug Monitoring, 2012. **34**(1): p. 25-30.
38. *Depression in BMJ Best Practice 2011*. [cited 2012 26.03]; Available from: [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com)
39. *Preparatomtale (SPC) Efexor Depot 75mg*. 21.08.2011]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no>.
40. Shams, M.E.E., et al., *CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine* Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2006. **31**: p. 493-502.
41. Hermann, M., et al., *Serum concentrations of venlafaxine and its metabolites O-desmethylvenlafaxine and N-desmethylvenlafaxine in heterozygous carriers of the CYP2D6\*3, \*4 or \*5 allele*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(5): p. 483-7.

42. *Preparatomtale (SPC) Cipralex 10mg.* [cited 2011 21.08]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no>.
43. Jin, Y., et al., *Effect of Age, Weight and CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure.* Journal of Clinical Pharmacology, 2010(50): p. 62-72.
44. Rao, N., *The Clinical Pharmacokinetics of Escitalopram.* Clinical Pharmacokinetics, 2007(46): p. 281-290.
45. Von Moltke, L.L., et al., *Escitalopram (S-Citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram.* Drug Metabolism and Disposition, 2001. **29**: p. 1102-1109.
46. Sangkuhl, K., T.E. Klein, and R.B. Altman, *PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway.* Pharmacogenetics and Genomics, 2011(21): p. 769-772.
47. Rudberg, I., et al., *Identification of a Novel CYP2C19-Mediated Metabolic Pathway of S-Citalopram in Vitro.* Drug Metabolism and Disposition, 2009(37): p. 2340-2348.
48. Tsai, M., et al., *Genetic polymorphisms of cytochrome P450 influence metabolism of escitalopram and treatment response.* Pharmacogenomics, 2010(11): p. 537-546.
49. Herrlin, K., et al., *Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes.* British Journal of Clinical Pharmacology, 2003. **56**(4): p. 415-421.
50. Sindrup, S.H., et al., *Pharmacokinetics of citalopram in relation to the Sparteine and the Mephenytoin Oxidation Polymorphisms.* Therapeutic Drug Monitoring, 1993. **15**: p. 11-17.
51. Noehr-Jensen, L., et al., *Impact of CYP2C19 phenotypes on escitalopram metabolism and an evaluation of pupillometry as a serotonergic biomarker.* European Journal of Clinical Pharmacology, 2009. **65**: p. 887-894.
52. Yu, B.N., et al., *Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19.* Drug Metabolism and Disposition, 2003. **31**(10): p. 1255-1259.
53. Rudberg, I., et al., *Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram).* Therapeutic Drug Monitoring, 2006. **28**(1): p. 102-105.
54. Flockhart, D. *Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.* Indiana University School of Medicine (2007). . [cited 2011 12.12]; Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>. .
55. Molden, E. and L.R. Skymoen. *cyp450.no.* Available from: [www.CYP450.no](http://www.CYP450.no).
56. *Statens legemiddelverk: Interaksjonsdatabase for norske klinikere.* Available from: <http://www.interaksjoner.no/>.
57. *Dose adjustment of drugs with high hepatic extraction are required in patients with severe liver disease.* Drugs and therapy perspectives, 2006. **22**(5): p. 23-26.
58. Gutierrez, M. and W. Abramowitz, *Lack of Effect of a Single Dose of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Citalopram.* Pharmacotherapy, 2001. **21**(2): p. 163-168.
59. Howell, C., A.D. Wilson, and W.S. Waring, *Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases.* British Journal of Clinical Pharmacology, 2007. **64**(2): p. 192-197.
60. Lessard, É., et al., *Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans.* Pharmacogenetics, 1999. **9**: p. 435-443.
61. Johnson, E.M., et al., *Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression.* American Journal of Geriatric Psychiatry, 2006. **14**(9): p. 796-802.
62. *Faktaark for venlafaksin. Diakonhjemmet sykehus.* [cited 2012 01.05.]; Available from: <http://www.psykofarmakologi.no/>.



63. Wille, S.M.R., et al., *Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2008. **45**(1): p. 25-89.